

Zdravljenje horoidalne neovaskularizacije pri visoko kratkovidnih očeh

Treatment of choroidal neovascularisation in highly myopic eyes

Alenka Lavrič, Mojca Urbančič, Aleksandra Kraut, Davorin Sevšek, Polona Jaki Mekjavič

Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Grablovičeva 46, 1525
Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

mag. Alenka Lavrič,
dr. med., Očesna
klinika, UKC Ljubljana,
Grablovičeva 46, 1000
Ljubljana. Telefon:
01 522 19 00. Email:
lavricalenka@gmail.com

Ključne besede:

visoka kratkovidnost,
horoidalna
neovaskularizacija,
zaviralci ravnega
dejavnika za endotel žil,
fotodinamična terapija

Key words:

high myopia, choroidal
neovascularisation,
anti- VEGF therapy,
photodynamic therapy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;
81: 1-67-72

Prispelo: 1. feb. 2012,
Sprejeto: 9. maj 2012

Izvilleček

Izhodišča: Namen študije je bil proučiti učinkovitost (vpliv na vid) fotodinamične terapije z verteporfinom (PDT) in zdravljenja z zaviralci ravnega dejavnika za endotel žil (anti-VEGF) pri zdravljenju horoidalne neovaskularizacije (CNV) pri patološki kratkovidnosti.

Metode: Retrospektivni pregled zdravljenja visoko kratkovidnih bolnikov s CNV na Očesni kliniki v Ljubljani (od leta 2004 do leta 2010). Ocenjevali smo: sferičen ekvivalent, starost ob pojavu CNV, vrsto in lego CNV v makuli, vidno ostrino pred zdravljenjem, vrsto zdravljenja (PDT, intravitrealne injekcije anti-VEGF, kombinacija obeh zdravljenj), vidno ostrino po zdravljenju in zaplete zdravljenja.

Rezultati: V študijo smo vključili devetinpetdeset oči z miopično CNV pri 59 (7 moških in 52 žensk) zaporedno zdravljenih miopičnih bolnikih. Povprečna starost bolnikov je bila 59,7 let (razpon med 26 in 83 leti) in sferičen ekvivalent refrakcijske napake je bil $-10,2$ D (razpon med $-6,0$ D in $-20,0$ D). 24 oči smo zdravili s PDT, 9 s PDT in anti-VEGF ter 26 oči le z anti-VEGF. Obdobje sledenja je bilo 21,5 mesecev (razpon med 6 meseci in 6 leti). Bolniki zdravljeni z anti-VEGF so imeli boljšo končno vidno ostrino kot bolniki zdravljeni s PDT. Sistemskih stranskih učinkov nismo opazili.

Zaključki: Intravitrealne injekcije anti-VEGF so učinkovito zdravljenje za sub- in jukstafovealne miopične CNV.

Abstract

Background: The aim of this study was to examine the effectiveness (visual outcome) of photodynamic therapy with verteporfin (PDT) and intravitreal anti-VEGF therapy for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathologic myopia.

Methods: A retrospective study of choroidal neovascularisation in highly myopic patients was undertaken at the Eye Hospital Ljubljana (from 2004 to 2010). The main outcome measures were: spherical equivalent, age at onset of CNV, composition and location of CNV, visual acuity before treatment, treatment type (PDT, intravitreal anti-VEGF injections, combination of both treatments), visual acuity after treatment and treatment-related complications.

Results: Fifty-nine eyes of 59 patients (7 men and 52 women) with myopic CNV were enrolled in the study. The mean age of the patients was 59.7 (range 26–83) years and the spherical equivalent refractive error was -10.2 D (range -6.0 D to -20.0 D). Twenty-four eyes were treated with PDT, 9 with PDT and anti-VEGF, and 26 eyes with anti-VEGF injections alone. The follow-up period was 21.5 months (range 6 months–6 years). The patients treated with anti-VEGF injections had a better final best-corrected visual acuity than PDT treated patients. No systemic side effects were noted.

Conclusions: Intravitreal anti-VEGF injections are an effective therapy for sub- and juxtafoveal myopic CNV.

Uvod

Visoka kratkovidnost je refraktivna napaka -6 dioptrij (D) ali več in/ali aksialna dolžina več kot 26 mm. Prizadene približno 2–4 % celotne populacije^{1,2} in je pogostejša pri azijski populaciji.³ Patološka kratkovidnost je glavni vzrok horoidalne neovaskularizacije (CNV) pri bolnikih, ki so mlajši od 50 let in je drugi najpogostejši vzrok za CNV, za starostno degeneracijo rumene pege.⁴ Klinična znaka pri kratkovidnih očeh, ki sta povezana z nagnjenostjo nastanka CNV, sta krpasta horioretinalna atrofija in razpok Bruhove membrane.⁵ Naravni potek CNV pri visoko kratkovidnih očeh privede do slabe vidne ostrine zaradi razvoja horioretinalne atrofije okoli zmanjšane CNV.⁶ Več kot 90 % kratkovidnih bolnikov, pri katerih nastane v makuli CNV (miopična CNV), ima po desetih letih vidno ostrino manj kot 0,1.⁷

Pred začetkom uporabe zaviralcev rastnega dejavnika za endotel žil (anti-VEGF zdravil) v oftalmologiji so bile možnosti zdravljenja omejene na fotokoagulacijo z

argonskim laserjem (LFK) za ekstra- in jukstafovealne CNV,⁸ na kirurško odstranitev CNV in translokacijo mrežnice⁹ ter na fotodinamično terapijo z verteporfinom (PDT) brez¹⁰ ali v kombinaciji z injekcijo triamcinolon acetona v steklovino.¹¹ LFK ima slabo končno vidno ostrino zaradi razširitve brazgotine in zaradi pogostih ponovitev.¹² Vid po PDT je sicer boljši kot po zdravljenju z LFK ali po naravnem poteku bolezni, vendar je dolgoročni izid omejen zaradi atrofije mrežničnega pigmentnega epitela in horiokapilarisa.¹³ Rastni dejavnik za endotel žil (VEGF) igra pomembno vlogo pri razvoju CNV.¹⁴ Anti-VEGF se sedaj uporabljajo ne le za zdravljenje CNV pri starostni degeneraciji rumene pege (SDM), ampak tudi za zdravljenje CNV pri drugih boleznih. Tudi zdravljenje miopične CNV z anti-VEGF kaže odlične rezultate brez pridruženih zapletov.¹⁵

Tabela 1: Osnovne značilnosti 59 bolnikov z miopično CNV, zdravljenih s PDT, PDT v kombinaciji z anti-VEGF, anti-VEGF.

	Anti-VEGF	PDT	PDT in anti-VEGF
Število oči	26	24	9
Starost (leta), povprečje $\pm$ SD	60.5 $\pm$ 13.6	55.9 $\pm$ 15.4	64.0 $\pm$ 13.1
Spol (moški/ženski)	1 / 25	5 / 19	1 / 8
Sferičen ekvivalent, povprečje $\pm$ SD	12.09 $\pm$ 4.03	11.14 $\pm$ 2.3	9.0 $\pm$ 2.79
Vrsta CNV Klasična Okulna	17 9	24 0	9 0
Lega CNV Subfovealna Jukstafovealna	15 11	15 9	6 3
Povprečno število zdravljenj	3.8 $\pm$ 2.68	1.66 $\pm$ 0.92	PDT: 2.2 $\pm$ 1.3 Anti-VEGF: 3.5 $\pm$ 2.5
Začetna logMAR BCVA, povprečje $\pm$ SD	0.75 $\pm$ 0.35	0.52 $\pm$ 0.22	0.45 $\pm$ 0.16
Končna logMAR BCVA, povprečje $\pm$ SD	0.66 $\pm$ 0.33	0.78 $\pm$ 0.42	0.85 $\pm$ 0.47
Sledenje (meseci), povprečje $\pm$ SD	12.38 $\pm$ 9.77	29.04 $\pm$ 22.13	28.55 $\pm$ 13.21

PDT – fotodinamična terapija z verteporfinom
CNV – horoidalna neovaskularizacija
BCVA – najboljša korigirana vidna ostrina

Metode

Retrospektivno smo pregledali dokumentacijo 59 visoko kratkovidnih bolnikov s horoidalno neovaskularizacijo, ki so se zdravili na Univerzitetni Očesni kliniki v Ljubljani od leta 2004 do 2010. Vključitvena merila so bila: visoka kratkovidnost (sferičen ekvivalent ≥ -6 D) in aktivna sub- ali jukstafovealna CNV dokazana s fluorescensko angiografijo (FA), na kateri je bilo vidno puščanje barvila iz CNV. Izključitvena merila so bila: druge očesne bolezni, ki bi lahko povzročile CNV, kot so SDM, angiodne strije, vnetja. Vsakemu bolniku smo ob prvem in ob kontrolnih pregledih naredili celotni očesni pregled, ki je vključeval najboljšo korigirano vidno ostrino po Snellenu (BCVA), pregled s špransko svetilko, pregled očesnega ozadja pri razširjeni zenici. Puščanje kontrasta iz CNV je bilo ocenjeno s FA (ImageNet; Topcon, Tokyo, Japan). FA smo naredili pred zdravljenjem in jo ponovili v primeru, da s kliničnim pregledom ali optično koherentno tomografijo (OCT-1000; Topcon, Tokyo, Japan) nismo mogli potrditi, ali je CNV še aktivna ali ne. Bolnike smo zdravili s standardno PDT (Visudyne; Novartis, Basel, Switzerland) v skladu s protokolom VIP¹⁰ ali pa so prejeli v steklovino injekcijo enega od anti-VEGF: bevacizumab (1,25 mg), ranibizumab (0,5 mg) ali pegaptanib (0,3 mg). Zdravilo smo vbrizgali v aseptičnih pogojih preko pars plana po standardnem protokolu za intravitrealne injekcije. Med sledenjem so bolniki prejeli ponovno PDT, če so bili prisotni klinični in angiografski znaki aktivnosti CNV. Za ponovno zdravljenje z anti-VEGF smo se odločili, če so bili prisotni znaki aktivnosti CNV po navodilih v študiji PrONTO.¹⁶ Pri tistih bolnikih, ki smo jih zdravili s PDT in se vidna ostrina ni izboljšala, smo prešli na zdravljenje z anti-VEGF. Bolnike smo seznanili z ne-registrirano uporabo zdravljenja anti-VEGF, bolnice v rodnem obdobju smo opozorili na možne nevarnosti za plod. Od vseh sodelujočih smo pridobili ozaveščeno soglasje.

Pri bolnikih smo ocenjevali: sferičen ekvivalent, starost ob pojavu CNV, vrsto in lego CNV v makuli, vidno ostrino pred zdravljenjem (začetna BCVA), vrsto zdravljenja

(PDT, intravitrealne injekcije anti-VEGF, kombinacija obeh zdravljenj), vidno ostrino po zdravljenju (končno BCVA), sistemske in očesne zaplete zdravljenja.

Statistične metode

Za analizo podatkov smo uporabili statistični program SPSS verzijo 13,0 (SPSS; Inc, Chicago, IL). BCVA smo pretvorili v logaritem minimalnega kota resolucije (logMAR). Za osnovno primerjavo vidne ostrine pred in po zdravljenju smo uporabili t-preizkus dvojic. Razliko v vidni ostrini med skupinami smo primerjali z analizo variance z LSD post hoc preizkusom. Za statistično pomembnost smo prevzeli vrednost $p < 0,05$.

Rezultati

Značilnosti bolnikov

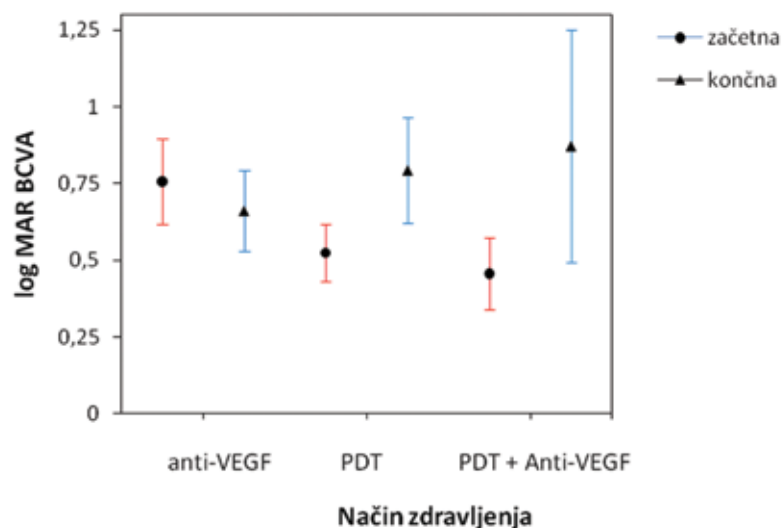
V raziskavo smo vključili 59 visoko kratkovidnih bolnikov (59 oči) z miopično CNV. Sedem (11,86 %) bolnikov je bilo moškega in 52 (88,14 %) bolnikov ženskega spola. Povprečna starost $\pm$ standardni odklon (SD) je bila $59,7 \pm 14,5$, razpon med 26 in 83 leti. Povprečen sferičen ekvivalent refrakcijske napake je bil $-10,2 \pm 4,3$ D, razpon med $-6,0$ D in $-20,0$ D. Petdeset (84,75 %) bolnikov je imelo klasično CNV in 9 (15,25 %) okultno obliko CNV. CNV je bila subfovealna pri 36 (61 %) in jukstafovealna pri 23 (39 %) bolnikih. Povprečni interval sledenja je bil $21,5 \pm 18,4$ mesecev, razpon med 6 in 72 meseci.

Bolnike smo glede na vrsto zdravljenja razdelili v tri skupine: v skupino zdravljenjo le s PDT, v skupino zdravljenjo le z anti-VEGF in v skupino, pri katerih smo začeli zdravljenje s PDT in nadaljevali z anti-VEGF. Značilnosti bolnikov v treh skupinah so prikazane v Tabeli 1.

Zdravljenje

Štiriindvajset (40,68 %) oči smo zdravili le s PDT, šestindvajset (44,07 %) le z anti-VEGF in devet (15,25 %) oči s PDT in anti-VEGF.

Povprečno število PDT pri bolniku je bilo $1,66 \pm 0,92$ (razpon med 1 in 5). En bolnik je prejel pet PDT, 4 bolniki tri, 10 bolnikov dve



Slika 1: Začetna in končna logMAR BCVA pri zdravljenju miopične CNV z anti-VEGF, PDT, PDT v kombinaciji z anti-VEGF.

in 18 bolnikov eno PDT. Od 18 bolnikov, ki so prejeli po eno PDT, sta bila dva zdravljenata še z injekcijo triamcinolon acetona v steklovino. Povprečno število intravitrealnih injekcij anti-VEGF je bilo $3,8 \pm 2,68$ (razpon med 1 in 14 injekcijami). En bolnik je prejel pegaptanib, 4 ranibizumab, vsi ostali bevacizumab. Trije bolniki so prejeli eno injekcijo anti-VEGF, 4 bolniki dve, 6 bolnikov tri, 4 bolniki štiri, 6 bolnikov pet, 1 bolnik sedem, 1 bolnik devet in 1 bolnik štirinajst injekcij anti-VEGF. Kombinacijo obeh zdravljenj (PDT in anti-VEGF) je imelo 9 bolnikov. V tej skupini bolnikov je bilo povprečno število PDT $2,2 \pm 1,3$ (razpon med 1 in 5) in povprečno število injekcij anti-VEGF $3,5 \pm 2,5$ (razpon med 1 in 8).

Vidni rezultati zdravljenja

Osnovna primerjava

Pri bolnikih zdravljenih s PDT in pri bolnikih zdravljenih s kombinacijo PDT in anti-VEGF je bila povprečna končna logMAR BCVA slabša od začetne. Pri bolnikih zdravljenih le s PDT je prišlo celo do statistično značilnega poslabšanja v povprečni vrednosti logMAR BCVA ($p = 0,006$). Pri bolnikih zdravljenih le z anti-VEGF je bila končna logMAR BCVA boljša od začetne, a razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,098$), Slika 1.

Primerjava med skupinami

Povprečno izboljšanje vidne ostrine (razlika logMAR BCVA) je bilo po zdravljenju le z anti-VEGF statistično značilno večje kot

po obeh ostalih dveh metodah zdravljenja ($p = 0,001$), kar prikazuje Slika 2. Izboljšanja vida pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s PDT ali s kombinacijo PDT in anti-VEGF ni bilo.

Stranski učinki

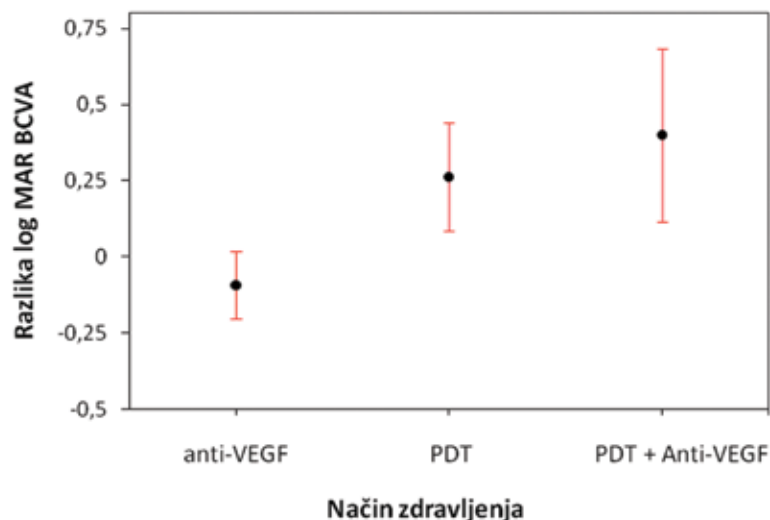
Sistemskih stranskih učinkov nismo opazili. Od lokalnih stranskih učinkov se je pri enem očesu razvila makularna luknja, pri dveh očesih je nastalo zatrganje mrežničnega pigmentnega epitela po intravitrealnih injekcijah anti-VEGF.

Razpravljanje

Najhujši zaplet kratkovidnosti, ki ogroža vid, je horoidalna neovaskularizacija. Le-ta predstavlja kar 62 % CNV pri mladih bolnikih.⁴ V naši raziskavi bolnikov z miopično CNV je bilo več kot 88 % bolnic s povprečno starostjo 59 let. Pogostejše pojavljanje CNV pri ženskah lahko razložimo s pomembno vlogo estrogena in estrogenskega receptorja na horoidalnih neovaskularnih membranah.^{17,18} Pri naših bolnikih je bila CNV po merilih FA v 84 % klasična, kar je značilno za miopične CNV.^{10,19} Klinično so miopične CNV majhne, manjše od premera papile vidnega živca. Večinoma se nahajajo sub- ali jukstafovealno in imajo le malo podmrežnične tekočine.¹⁹ V naši študiji se je CNV nahajala subfovealno v 61 % in jukstafovealno v 39 %.

Povprečno število zdravljenj PDT, potrebnih za zaporo CNV, je bilo 1,67, kar je manj kot v nekaterih objavljenih študijah.¹⁰ Nižje število zdravljenj lahko delno razložimo s tem, da smo se v devetih primerih zaradi nezadovoljivega odgovora na PDT odločili za nadaljevanje zdravljenja z anti-VEGF. V dveh primerih smo PDT kombinirali z injekcijo triamcinolona intravitrealno, ki zmanjša število PDT brez bistvenega vpliva na vidno ostrino.¹¹ Podobno nizko število PDT so opisovali v študijah azijskih bolnikov.²⁰ Možno je, da miopična CNV pigmentiranih oči odgovorja na PDT učinkoviteje kot CNV pri svetlejših očeh.

Doslej so uporabo ranibizumaba ali bevacizumaba pri miopični CNV proučevali v številnih študijah, v katerih so pokazali



Slika 2: Povprečna razlika v logMAR BCVA med začetkom in koncem zdravljenja miopične CNV z anti-VEGF, PDT, PDT v kombinaciji z anti-VEGF.

pomembno izboljšanje vidne ostrine po le nekaj injekcijah v steklovino.¹⁵ Gharbiya v prospektivni, randomizirani študiji ni potrdila razlike med ranibizumabom in bevacizumabom v izboljšanju VA ali v znižanju centralne debeline mrežnice.²¹ Anti-VEGF smo pri naših bolnikih povprečno vbrizgali 3,88 krat. Še vedno so mnjenja o številu injekcij in o najugodnejšem protokolu zdravljenja za miopično CNV nasprotujoča. Vemo, da se miopična CNV obnaša drugače od CNV pri SDM in da je običajno manj aktivna. Ruiz-Moreno opisuje, da je v večini primerov dovolj le ena injekcija in navaja, da protokol treh zaporednih injekcij pri miopičnih CNV mogoče ni potreben. Svetuje uporabo 1 injekcije in nadaljevanje po protokolu »pro re nata«.²² Vendar pa isti avtor,²² kot za njim tudi Niwa,²³ opozarja na večjo verjetnost ponovitve CNV ob uporabi omenjenega protokola.

V naši študiji je bila povprečna končna logMAR BCVA v skupini zdravljeni le s PDT ali s PDT v kombinaciji z anti-VEGF po več kot dveh letih slabša kot začetna, kar je v skladu z nekaterimi dosedanjimi raziskavami. Študija VIP je znotraj 1 leta pokazala učinkovitost PDT (s stabilizacijo ali izboljšanjem vida) pri zdravljenju miopične CNV,¹⁰ vendar razlika med zdravljenimi in nezdravljenimi bolniki po 2 letih ni bila več značilna. Vidna ostrina se je po dveh letih v 26 % celo poslabšala.¹³ Znano je, da PDT povzroča trombozo horoidalnih žil in atrofijo horioretine, ki se pojavi kar pri 54 % bolnikov zdravljenih s PDT,²⁴ kar nam

lahko delno razloži naš rezultat. To pojasni tudi boljšo končno vidno ostrino pri bolnikih, ki smo jih zdravili le z anti-VEGF od skupine bolnikov zdravljenih s PDT in anti-VEGF, kar opisuje tudi Yoon s sodelavci.²⁵ Zanimivo je, da je vidna napoved izida pri zdravljenju miopične CNV s PDT povezana s starostjo bolnika in z boljšo začetno vidno ostrino. Boljša končna BCVA je opisana le pri mlajših bolnikih, starih manj kot 55 let, in je verjetno povezana z boljšim stanjem horioretine z manj brazgotinami in atrofije²⁶.

Glavna pomankljivost naše študije je razlika v sledenju bolnikov, kar bi lahko pomembno vplivalo na dobljene rezultate. Bolniki zdravljeni s PDT so imeli povprečno daljši interval sledenja kot bolniki zdravljeni z anti-VEGF, saj smo imeli zdravljenje z anti-VEGF na voljo kasneje. Študija tudi ni randomizirana in prospektivna in nima kontrolne, nezdravljene skupine bolnikov. Kljub temu lahko zaključimo, da je zdravljenje z anti-VEGF bolj učinkovito kot s PDT, tako samo kot v kombinaciji z anti-VEGF. Zavedati pa se moramo teoretično večjega tveganja za odstop mrežnice pri kratkovidnih očeh, ki jih zdravimo s ponavljajočimi se injekcijami v steklovino zaradi pogostejših degenerativnih sprememb in vitreoretinalnih adhezij.

Zaključek

Uporaba anti-VEGF je prva izbira zdravljenja za sub- ali jukstafovealne miopične CNV zaradi boljše učinkovitosti in boljših dolgoročnih rezultatov, kot jih ugotavljamo pri drugih vrstah zdravljenj.

Literatura

- Attebo K, Ivers RQ, Mitchell P. Refractive errors in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999; 106: 1066–72.
- Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT, van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 403–22.
- Wong TY, Foster PJ, Hee J, Ng TP, Tielsch JM, Chew SJ et al. Prevalence and risk factors for refractive errors in adult Chinese in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2486–94.
- Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996; 103(8): 1241–4.
- Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Yasuzumi K, Shimada N, Kojima A et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularization in pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 570–3.
- Ohno-Matsui K, Yoshida T. Myopic choroidal neovascularization: natural course and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15(3): 197–202.
- Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, Kojima A, Shimada N, Futagami S et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology* 2003; 110(7): 1297–305.
- Ruiz-Moreno JM, Montero JA. Long-term visual acuity after argon green laser photocoagulation of juxtafoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12: 117–22.
- Uemura A, Thomas M. Subretinal surgery for choroidal neovascularization in patients with high myopia. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 344–50.
- Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial–VIP report no. 1. *Ophthalmology* 2001; 108: 841–52.
- Marticorena J, Gomez-Ulla F, Fernandez M, Pazos B, Rodriguez-Cid MJ, Sanchez-Salorio M. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetate for the treatment of myopic subfoveal choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(2): 335–7.
- Brancato R, Pece A, Avanza P, Radrizzani E. Photocoagulation scar expansion after laser therapy for choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Retina* 1990; 10(4): 239–43.
- Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donato G, Lewis H, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of randomized clinical trial–VIP report no.3. *Ophthalmology* 2003; 110(4): 667–73.
- Okamoto N, Tobe T, Hackett SF, Ozaki H, Vinore MA, LaRochelle W et al. Transgenic mice with increased expression of vascular endothelial growth factor in the retina: a new model of intraretinal and subretinal neovascularization. *Am J Pathol* 1997; 151(1): 281–91.
- Cohen SY. Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2009; 29(8): 1062–6.
- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(4): 566–83.
- Kobayashi K, Mandai M, Suzuma I, Kobayashi H, Okinami S. Expression of estrogen receptor in the choroidal neovascular membranes in highly myopic eyes. *Retina* 2002; 22(4): 418–22.
- Tanemura M, Miyamoto N, Mandai M, Kamizuru H, Ooto S, Yasukawa T et al. The role of estrogen and estrogen receptorbeta in choroidal neovascularization. *Mol Vis* 2004; 6: 10: 923–32.
- Hampton GR, Kohlen D, Bird AC. Visual prognosis of disciform degeneration in myopia. *Ophthalmology* 1983; 90(8): 923–6.
- Lam DS, Chan WM, Liu DT, Fan DS, Ali WW, Chong KK. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization of pathologic myopia in Chinese eyes: a prospective series of 1 and 2 year follow up. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(10): 1315–9.
- Gharbiya M, Giustolisi R, Allievi F, Fantozzi N, Mazzeo L, Scavella V, et al. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: intravitreal ranibizumab versus bevacizumab—a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(3): 458–64.
- Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Arias L, Araiz J, Gomez-Ulla F, Silva R, et al. Twelve-month outcome after one intravitreal injection of bevacizumab to treat myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2010; 30(10): 1609–15.
- Niwa Y, Sawada O, Miyake T, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, et al. Comparison between One Injection and Three Monthly Injections of Intravitreal Bevacizumab for Myopic Choroidal Neovascularization. *Ophthalmol Res* 2011; 47(3): 135–40.
- Parodi MB, Da Pozzo S, Ravalico G. Retinal pigment epithelium changes after photodynamic therapy for choroidal neovascularization in pathological myopia. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85(1): 50–4.
- Yoon JU, Byun YJ, Koh HJ. Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2010; 30(3): 418–24.
- Pece A, Vadala M, Isola V, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: a long-term follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 449–54.